

PTO 06-5019

Japanese Patent

STI-55896 Yanming Luo

03-215417

PERSISTENT ACTIVATOR AND ITS PRODUCTION

(Jizoku Kasseitai oyobi Sono Seizo Hoho)

Aizo YAMAUCHI, Okihiko HIRASA, Osamu OKANE and Isei NAKAMURA

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Washington, D. C.

June 2006

Translated by: Schreiber Translations, Inc.

<u>Country</u>	:	Japan
<u>Document No.</u>	:	03-215417
<u>Document Type</u>	:	Kokai
<u>Language</u>	:	Japanese
<u>Inventor(s)</u>	:	Aizo YAMAUCHI Okihiko HIRASA Osamu OKANE Isei NAKAMURA
<u>Applicant</u>	:	Agency of Industrial Science and Technology
<u>IPC</u>	:	A 61 K 9/70 31/155 31/415 B 01 J 13/00 C 08 J 3/28 C 08 L 29/04 C 09 K 3/00
<u>Date of Filing</u>	:	January 17, 1990
<u>Publication Date</u>	:	September 20, 1991
<u>Foreign Language Title</u>	:	Jizoku Kasseitai oyobi Sono Seizo Hoho
<u>English Title</u>	:	PERSISTENT ACTIVATOR AND ITS PRODUCTION /1 <sup>1</sup>

## SPECIFICATION

### I. Title of the Invention

PERSISTENT ACTIVATOR AND ITS PRODUCTION

### II. Claims

1. A persistent activator, which comprises a mitotic agent in a polyvinyl alcohol-containing hydrogel incorporated with at least one selected from hyaluronic acid and its salts.

2. A persistent activator of Claim 1, wherein the mitotic agent is pilocarpine hydrochloride.

3. A production method of the persistent activator of Claim 1, wherein a hydrogel is formed by irradiating an ionized radiation on an aqueous solution of polyvinyl alcohol containing at least one selected from hyaluronic acid and its salts and then dipped in an aqueous solution containing a mitotic agent to incorporate said mitotic agent in the hydrogel.

4. A persistent activator, which is made by incorporating a proteolytic enzyme inhibitor in the polyvinyl alcohol hydrogel incorporated with at least one selected from hyaluronic acid and

---

<sup>1</sup>Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.

its salts.

5. A persistent activator of Claim 4, wherein the proteolytic enzyme inhibitor is nafamostat mesylate.

6. A production method of the persistent activator of Claim 4, wherein a hydrogel is formed by irradiating an ionized radiation on an aqueous solution of polyvinyl alcohol containing at least one selected from hyaluronic acid and its salts, and then the hydrogel is dipped in an aqueous solution containing a proteolytic enzyme inhibitor to incorporate said proteolytic enzyme inhibitor in the hydrogel.

### III. Detailed Description of the Invention

#### Field of Industrial Application

The present invention relates to a novel persistent activator and its production method. In more detail, the present invention relates to a persistent activator which incorporates a mitotic agent or a proteolytic enzyme inhibitor that can slowly release a drug and retain its effect over a long period and a method for producing it with good efficiency.

Recently, activators that can slowly release a drug and retain its effect over a long period have attracted attention in the field of clinical treatments and various such activators and production methods thereof have been proposed. However, it is

actual situation that a persistent activator that satisfies all of bioadaptability, drug release property and handling property, etc. has not been found so far. The inventors previously discovered a production method of persistent activators in which drugs are impregnated in a polyvinyl alcohol hydrogel (Japan Tokkyo 52-32971, 56-20284) and a persistent high-viscosity eye drop comprising an eye disease remedy in a crosslinked polyvinyl alcohol hydrogel (Japan Tokkyo 56-48484). However, the bioadaptability, drug release property, etc. of these persistent activators are not necessarily fully satisfactory.

On the other hand, the inventors discovered that artificial biotissues containing polyvinyl alcohol, acidic polysaccharides and modified bodies thereof and having good bioadaptability are obtained by irradiating an ionized radiation on an aqueous solution containing polyvinyl alcohol, acidic polysaccharides and modified bodies thereof (Japan Tokkyo 51-11139).

#### Problem to Be Solved by the Invention

The present invention was made with the purpose of providing a persistent activator that has excellent bioadaptability, can retain its effect over a long period and has good handling property.

### Means for Solving the Problem

The inventors repeated an earnest study that should develop a persistent activator having said preferably properties, consequently they discovered that a polyvinyl alcohol hydrogel incorporated with hyaluronic acid being one of mucopolysaccharides and its salts is excellent in bioadaptability, can incorporate a large quantity of a specific drug, slowly release said drug and retain its effects and has good handling property, thus they came to accomplish the present invention on the basis of this knowledge.

Namely, the present invention is to provide a persistent activator which comprises a mitotic agent in a polyvinyl alcohol-containing hydrogel incorporated with at least one selected from hyaluronic acid and its salts.

The present invention enables to product said persistent activator by irradiating an ionized radiation on an aqueous solution of polyvinyl alcohol containing at least one selected from hyaluronic acid and its salts to form a hydrogel and then dipping the hydrogel in an aqueous solution containing a mitotic agent or a proteolytic enzyme inhibitor to incorporate said mitotic agent or said proteolytic enzyme inhibitor in the hydrogel.

The present invention is described in detail below.

Hyaluronic acid used in the present invention is a substance being one of mucopolysaccharides, has excellent water absorbance and bioadaptability and has attracted attention as a medical material and a cosmetic material. This hyaluronic acid was extracted from crest or skin of cock, etc. or tissues of animals and was expensive, but it is obtained from microorganisms by biotechnology and becomes available at a relatively low cost recently.

The molecular weight of hyaluronic acid is not specially restricted in the present invention, and hyaluronic acid of MW 1,000,000 is commonly used. This hyaluronic acid may be used in the free form, in the form of its sodium salt or potassium salt, etc. or used by mixing them.

Polyvinyl alcohol used for forming the polyvinyl alcohol-containing hydrogel is not specially restricted in the present invention if it does not inhibit the reaction when irradiating an ionized radiation to make the crosslinking treatment, and either completely saponified or partially saponified one can be used. The degree of polymerization is also not specially restricted,

/3

but polyvinyl alcohol having an average degree of polymerization of over 1,000 is preferable from a viewpoint of reaction efficiency during the crosslinking treatment.

In the present invention, a hydrogel is formed by irradiating an ionized radiation on an aqueous solution of polyvinyl alcohol containing said hyaluronic acid and its salts, and the concentration of hyaluronic acid and its salts is not specially restricted if it is a concentration capable of forming an aqueous solution in the coexistence with polyvinyl alcohol, but the concentration is commonly selected within a range where it is equal or lower than the concentration of polyvinyl alcohol. Both (-ray and electron ray can be used, but (-ray is favorably used from a viewpoint of forming a homogeneous gel in a glass container.

In the present invention, a hydrogel is formed by irradiating an ionized radiation on an aqueous solution of polyvinyl alcohol containing said hyaluronic acid and its salts to form cross-links among polyvinyl alcohol molecules and make it into a three-dimensional network structure. The equilibrium weight swelling ratio of this hydrogel is dominated by the irradiation dose of ionized radiation and the concentration of hyaluronic acid and its salts, the equilibrium weight swelling ratio decreases with increasing the irradiation dose of ionized



radiation, on the other hand, the higher the concentration of hyaluronic acid and its salts, the greater the equilibrium weight swelling ratio. Drugs are caught into the network structure of the hydro-gel formed in such a manner and then slowly released to the out-side through this network. The catching force and the release rate of these drugs are dominated by the concentration of hyaluronic acid and its salts and the irradiation dose of ionized radiation (crosslinking density); at the same crosslink-ing density, the higher the concentration of hyaluronic acid and its salts, the higher the catching force of miotic agent or proteolytic enzyme inhibitor; at the same concentration of hyaluronic acid and its salts, the higher the crosslinking density, the lower the release rate of said drugs. Accordingly, the persistency of effects of said drugs can be controlled by the concentration of hyaluronic acid and its salts and the irradiation dose of ionized radiation.

In the present invention, a miotic agent and a proteolytic enzyme inhibitor are used as drugs incorporated in said hydrogel. These drugs preferably do not deteriorate and are water-soluble. As such drugs, pilocarpine hydrochloride in miotic agents and nafamostat mesylate in proteolytic enzyme inhibitors are suitable. These drugs have affinity for hyaluronic acid and its salts and are considerably caught by the polyvinyl alcohol hydro-

gel incorporated with hyaluronic acid and its salts, thus the effects of present invention are efficiently displayed.

In the method of present invention, the incorporation of said drugs in said hydrogel is performed by dipping the hydrogel obtained as described above as it is or once it is partially or completely dried in an aqueous solution containing said drugs for several or tens hours. At this time, when the drugs are quickly caught, it is favorable to freeze dry and then dip said hydrogel in an aqueous solution containing said drugs. The concentration of the aqueous solution containing these drugs is not specially restricted and may be below the saturation concentration, and the concentration is preferably selected within a range of 0.05 ~ 5 wt%.

In such a manner, the invented persistent activator comprising a mitotic agent or a proteolytic enzyme inhibitor in a polyvinyl alcohol hydrogel incorporated with hyaluronic acid and its salts can be produced with good efficiency.

As a production method of this persistent activator, a method other than the invented method, for example, a method wherein said persistent activator is produced by adding a mitotic agent or a proteolytic enzyme inhibitor into an aqueous solution of polyvinyl alcohol containing hyaluronic acid and its salts beforehand and then irradiating an ionized radiation thereon,

etc. can also be used, but this method is undesirable when employed drugs are easily subjected to deterioration or decomposition due to the irradiation of said ionized radiation.

The persistent activator of present invention thus obtained incorporates drugs in the hydrogel of polyvinyl alcohol, therefore it can be made in any shapes, such as film, sheet, block, granule, contact lens, etc.

#### Effects of he Invention

/4

The persistent activator of present invention retains its effects over a long period because it incorporates a mitotic agent or a proteolytic enzyme inhibitor in the polyvinyl alcohol hydrogel incorporated with hyaluronic acid and its salts and incorporates a large quantity of said drugs by the action of said hyaluronic acid and its salts. The persistency of its effects can be easily controlled by the quantity of hyaluronic acid and its salts incorporated in the hydrogel and the crosslinking density of the hydrogel. Since the persistent activator of present invention has such excellent features, it is extremely useful in the department of ophthalmology and the field of clinical treatments.

### Examples

Next, the present invention is further described in detail by examples, but the present invention is not restricted anyway by these examples.

Moreover, the quantity of drugs incorporated into the hydrogel was found from a decrement of quantity of drugs in the aqueous solution of drugs, and the quantity of drugs released from the hydrogel into water was found from the quantity of drugs in the aqueous solution from which the drugs were released. The quantity of drugs in the aqueous solution was measured by UV photospectrometer.

### Reference Example

An aqueous solution containing 7 wt% of a completely saponified polyvinyl alcohol (PVA) having average degree of polymerization of about 2,000 and an aqueous solution containing 7 wt% of said PVA and various concentrations of sodium hyaluronate (HaNa) of MW ca. 1,200,000 were prepared, then 5 mL of each solution was put into an ampoule, melt sealed under slightly reduced pressure, subsequently a hydrogel was formed by irradiating  $^{60}\text{Co}$  (-ray thereon at various doses.

Next, this hydrogel was taken out of the ampoule, swollen by putting it into distilled water of 23°C, and the equilibrium weight swelling ratio was found according to the following expression. The result is shown by a graph in Fig. 1.

$$\text{Equilibrium weight swelling ratio} = \frac{\text{Weight of swollen gel}}{\text{Solid weight in gel}}$$

As is known from Fig. 1, at the same (-ray dose, if the concentration of sodium hyaluronate increases, the equilibrium weight swelling ratio increases; on the other hand, at the same concentration of sodium hyaluronate, if the (-ray dose increases, i.e., the crosslinking density increases, the equilibrium weight swelling ratio decreases.

#### Example 1

An aqueous solution containing 7 wt% of a completely saponified polyvinyl alcohol (PVA) having average degree of polymerization of about 2,000 and an aqueous solution containing 7 wt% of said PVA and 1 wt% of sodium hyaluronate of MW ca. 1,200,000 were prepared, respectively, then a hydrogel having an equilibrium weight swelling ratio of about 30 was similarly formed as reference example.

On the other hand, solutions containing pilocarpine hydrochloride as a miotic agent, nafamostat mesylate (called fusan (trade-name) hereafter) as a proteolytic enzyme inhibitor, chloramphenicol as an antibiotic and 5-s-dodesoxyuridine as antiviral agent at a concentration of 500 mg/L were prepared, respectively. Then, about 0.7 g of said each gel was dipped until it reached an equilibrium state in about 1.4 g of said each drug solution and said drug was incorporated in said gel to give a persistent activator, and the drug concentration in the solution was found. The result is shown in Fig. 2.

As is evident from Fig. 2, in a gel of PVA only free of sodium hyaluronate, the drug concentration in gel was about 400 mg per 1 L of gel for any gel. On the other hand, a gel containing 7 wt% of PVA and 1 wt% of sodium hyaluronate contains considerable fusan and pilocarpine hydrochloride. The drug concentration was 1,800 mg/L (4.5 times) with fusan and 700 mg/L (about 2 times) with pilocarpine hydrochloride. However, the concentrations of chloramphenicol and 5-s-dodesoxyuridine were nearly unchanged as in case of the gel of PVA only, and it was supposed that there was almost no interaction of these drugs and sodium hyaluronate.

### Example 2

An aqueous solution containing 7 wt% of a completely /5 saponified polyvinyl alcohol (PVA) having average degree of polymerization of about 2,000 and aqueous solutions containing 7 wt% of said PVA, 0.2 wt%, 0.5 wt% and 1.0 wt% of sodium hyaluronate of MW ca. 1,200,000 were prepared, respectively, then hydrogels having an equilibrium weight swelling ratio of about 30 were similarly formed as reference example.

Next, about 0.7 g of each gel was dipped in about 1.4 g of an aqueous solution of fusan (concentration 500 mg/L) until the equilibrium state and fusan was incorporated in the gel to give each persistent activator.

Then, each persistent activator incorporated with fusan thus obtained was put into 20 g of water to find a release curve of fusan. The result is shown by a graph in Fig. 3. In Fig. 3, the vertical axis represents the proportion of the quantity of fusan released into water to the quantity of fusan incorporated in the gel, and the horizontal axis represents the elapsing time.

As is known from Fig. 3, the release reached the equilibrium in an extremely short time after dipping in the gel of PVA only, thus almost no slow-release effect exists. On the other hand, in the PVA gel incorporated with sodium hyaluronate, a slow-release effect was observed in relation to the quantity

of sodium hyaluronate incorporated in the gel, and the slow-release effect was still shown after 600 hr (25 days) in the gel containing 1 wt% of sodium hyaluronate.

### Example 3

An aqueous solutions containing 7 wt% of a completely saponified polyvinyl alcohol (PVA) having average degree of polymerization of about 2,000 and an aqueous solution containing 7 wt% of said PVA and 0.5 wt% of sodium hyaluronate of MW ca. 1,200,000 were prepared, respectively, then hydrogels were similarly formed as reference example by changing the irradiation dose of (-ray as shown in the following table.

Next, about 0.7 g of each gel was dipped in about 1.4 g of an aqueous solution of fusan (concentration 500 mg/L) until the equilibrium state and fusan was incorporated in the gel to give each persistent activator and find the quantity of fusan incorporated therein. Then, each persistent activator incorporated with fusan thus obtained was put into 20 g of water to find the released quantity of fusan after an elapse of 5 days. These results are shown in a table.



Table

			Fusan Incorporated Quantity A (mg/Lgel)	Fusan Released Quantity B (mg/Lgel)	B/A
PVA 7%	Irradiation dose (G( $\times 10^{-4}$ ))	1.18	466.2	357.7	0.77
		1.74	517.0	368.3	0.76
		3.48	658.0	368.7	0.55
		6.96	723.2	361.9	0.49
PVA 7% + HaNa 0.5 wt%	Irradiation dose (G( $\times 10^{-4}$ ))	1.16	776.5	346.1	0.44
		1.74	920.6	248.9	0.27
		3.48	1137.8	121.7	0.11
		5.96	1246.9	37.2	0.03

As is known from the table, for the gel containing 0.5 wt% of sodium hyaluronate, the fusan incorporated quantity is much more and the fusan released quantity is also much less than those of the gel of PVA only at the same irradiation dose. For the gel containing 0.5 wt% of sodium hyaluronate, the fusan incorporated quantity increases and the fusan released quantity decreases with increasing the irradiation dose of  $\gamma$ -ray, consequently the proportion of fusan released quantity to fusan incorporated quantity suddenly decreases with increasing the irradiation dose.

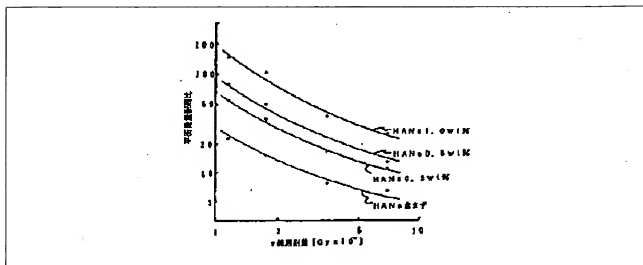
From the above results, the activator of present invention incorporated with a mitotic agent and a proteolytic enzyme inhibitor slowly releases the drugs into polyvinyl alcohol

hydrogels incorporated with hyaluronic acid and its salts and can retain its effects over a long period.

#### IV. Brief Description of the Drawings

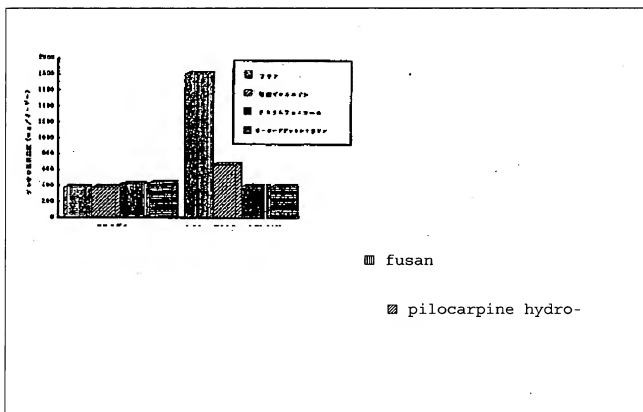
Fig. 1 is a graph showing one example of a relation between the  $\gamma$ -ray irradiation dose and the equilibrium weight swelling ratio in polyvinyl alcohol hydrogels containing various concentrations of sodium hyaluronate, Fig. 2 is a graph showing one example of various concentrations of drugs incorporated in a hydrogel of polyvinyl alcohol only and polyvinyl alcohol hydrogels containing sodium hyaluronate, Fig. 3 is a graph showing one example of a relation between the elapsing time and the release ratio of drugs incorporated in polyvinyl alcohol hydrogels containing various concentrations of sodium hyaluronate into water.

Fig. 1



Irradiation dose ( $G \times 10^{-4}$ )

Fig. 2

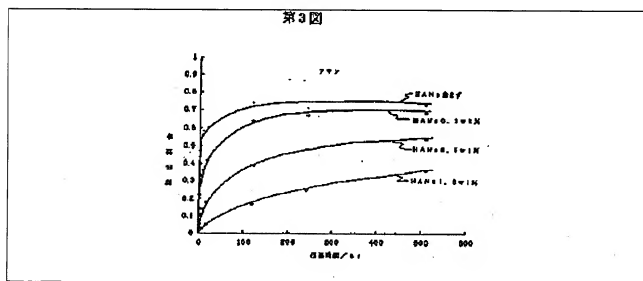


Drug concentration in gel (mg/L-gel)	chloride
	■ chloramphenicol
	■ 5-s-desoxyuridine

PVA gel

PVA gel containing sodium hyaluronate

Fig. 3



Elapsing time (hr)

⑫ 公開特許公報(A) 平3-215417

⑤ Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	④ 公開 平成 3 年(1991) 9 月 20 日
A 61 K 9/70	3 5 7	7038-4C	
31/155		6971-4C	
31/415	ABL	7475-4C	
B 01 J 13/00	E	6345-4G	
C 08 J 3/28		7918-4F	
C 08 L 29/04	LGN C	6904-4J	
	LGS B	6904-4J	
	LGW A	6904-4J	
C 09 K 3/00	1 1 0	9049-4H	

審査請求 有 請求項の数 6 (全 6 頁)

⑬ 発明の名称 持続性活性体及びその製造方法

⑭ 特 願 平2-7801

⑮ 出 願 平 2 (1990) 1 月 17 日

⑯ 発 明 者	山 内 愛 造	茨城県つくば市並木 3 丁目 708 棟 (無番地)
⑯ 発 明 者	平 佐 興 彦	茨城県つくば市吾妻 3 丁目 959 棟 2 号
⑯ 発 明 者	大 金 修	茨城県つくば市春日 3-13-6 KASUGA32, C101 号室
⑯ 発 明 者	中 村 以 正	茨城県つくば市吾妻 3 丁目 930 棟 1 号
⑯ 出 願 人	工 業 技 術 院 長	東京都千代田区霞が関 1 丁目 3 番 1 号
⑯ 指定代理人	工業技術院繊維高分子材料研究所長	

明 細 書

1. 発明の名称 持続性活性体及びその製造方法

2. 特許請求の範囲

1. ヒアルロン酸及びその塩類の中から選ばれた少なくとも 1 種を包含したポリビニルアルコール含水ゲルに増粘剤を包含させて成る持続性活性体。
2. 増粘剤が環状ピコカルピンである請求項 1 記載の持続性活性体。
3. ヒアルロン酸及びその塩類の中から選ばれた少なくとも 1 種を含有するポリビニルアルコール水溶液にイオン化放射線を照射して含水ゲルを形成させたのち、増粘剤を含有する水溶液に浸せしめて、含水ゲル中に該増粘剤を包含させることを特徴とする請求項 1 記載の持続性活性体の製造方法。
4. ヒアルロン酸及びその塩類の中から選ばれた少なくとも 1 種を包含したポリビニルアルコール

含水ゲルにタンパク分解酵素増粘剤を包含させて成る持続性活性体。

5. タンパク分解酵素増粘剤がメチル酸ナフメスチートである請求項 4 記載の持続性活性体。
6. ヒアルロン酸及びその塩類の中から選ばれた少なくとも 1 種を含有するポリビニルアルコール水溶液にイオン化放射線を照射して含水ゲルを形成させたのち、タンパク分解酵素増粘剤を含有する水溶液に浸せしめて、含水ゲル中に該タンパク分解酵素増粘剤を包含させることを特徴とする請求項 4 記載の持続性活性体の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は新規な持続性活性体及びその製造方法に関するものである。さらに詳しくいえば、本発明は、薬剤を徐々に放出し、その効果を長時間にわたって持続しうる増粘剤又はタンパク分解酵素

阻害剤を包含する持続性活性体、及びこのものを効率よく製造する方法に関するものである。

従来の技術

近年、臨床薬分野においては、長時間にわたって薬物を徐々に放出して、その効果を持続しうる活性体が注目され、これまでこのような持続性活性体やその製造方法が種々提案されている。しかしながら生体適合性、薬剤放出性、取扱いなどをすべて十分に満たす持続性活性体はまだ見出されていないのが実状である。本発明者は、先にポリビニルアルコール含水ゲルに薬剤を包含させた持続性活性体の製造方法（特公開52-32971号公報、特公開56-20284号公報）、阻酸化ポリビニルアルコール含水ゲルに還元剤を包含させて成る持続性高粘度点膜薬（特公開56-48484号公報）を見出した。しかしながら、これらの持続性活性体は生体適合性や薬剤放出性などについては必ずしも十分に満足するものではなかった。

他方、本発明者により、ポリビニルアルコー

ルと酸性多糖類やその反応体を含む水溶液に、イオン化放射線を照射することによって、ポリビニルアルコールゲル中に該酸性多糖類やその反応体を含有する生体適合性の良好な人工生体組織が得られることが見出されている（特公開51-11139号公報）。

発明が解決しようとする課題

本発明は優れた生体適合性を有し、かつ長時間にわたって効果を持続しうる上、取扱い性が良好な持続性活性体を提供することを目的としてなされたものである。

課題を解決するための手段

本発明者は、前記の好ましい性質を有する持続性活性体を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、ムコ多糖類の一種であるヒアルロン酸やその塩類を包含したポリビニルアルコール含水ゲルはポリビニルアルコールのみの含水ゲルに比べて、生体適合性に優れるとともに特定の薬剤を多量に包含

し、長時間にわたって該薬剤を徐々に放出して、その効果を持続しうる上、取扱いが良好であることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、ヒアルロン酸及びその塩類の中から選ばれた少なくとも1種を包含したポリビニルアルコール含水ゲルに還元剤又はタンパク分解酵素阻害剤を包含させて成る持続性活性体を提供するものである。

本発明に従えば、前記持続性活性体は、ヒアルロン酸及びその塩類の中から選ばれた少なくとも1種を含有するポリビニルアルコール水溶液にイオン化放射線を照射して含水ゲルを形成させたのち、還元剤又はタンパク分解酵素阻害剤を含有する水溶液に浸漬して、含水ゲル中に該還元剤又はタンパク分解酵素阻害剤を包含させることにより、製造することができる。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に用いられるヒアルロン酸はムコ多糖の1

種であって、酸水性及び生体適合性に優れ、医薬・医用材料や化粧品材料などとして注目されている物質である。このヒアルロン酸は従来、鶏の鶏冠や皮膚など、動物の組織から抽出され、高価なものであったが、近年バイオテクノロジーによって、微生物から得られるようになり、比較的安価に入手することができるようになった。

本発明においてはヒアルロン酸の分子量については特に制限はなく、通常分子量100万以上のものが用いられる。また、このヒアルロン酸は遊離の形で用いてもよいし、ナトリウム塩やカリウム塩などの塩の形で用いてもよく、あるいはこれらを混合して用いてもよい。

本発明においてポリビニルアルコール含水ゲルを形成させるのに用いられるポリビニルアルコールについては、イオン化放射線を照射して架橋化処理する前にその反応を阻害しないものであればよく、特に制限されず、完全ケン化、部分ケン化のいずれのものも用いることができる。また、重合度についても特に制限はないが、架橋化処理の

間の反応効率的点から平均重合度1000以上のものが好ましい。

本発明においては、前記ヒアロン酸やその塩類を含むポリビニルアルコール水溶液に、イオン化放射線を照射して含水ゲルを形成させるが、この際用いられる該ヒアロン酸やその塩類の濃度については特に制限はなく、ポリビニルアルコールと共存下に水溶液を形成しうる濃度であればよいが、一般的にはポリビニルアルコールの濃度と同等若しくはそれ以下の範囲で選ばれる。また、該イオン化放射線としては、 $\gamma$ 線、電子線など、いずれも用いることが出来るが、ガラス容器の中で均質含水ゲルを形成し得る点から $\gamma$ 線を用いるのが有利である。

本発明においては、ヒアロン酸やその塩類を含むポリビニルアルコール水溶液に、イオン化放射線を照射して、ポリビニルアルコール分子間に架橋を形成させ、三次元網目構造とすることにより、含水ゲルが形成される。この含水ゲルの平均重量比は、イオン化放射線の照射量及び

ヒアロン酸やその塩類の濃度によって左右され、イオン化放射線の照射量が多くなるに伴い平均重量比は減少し、一方ヒアロン酸やその塩類の濃度が高いほど平均重量比は大きくなる。原則はこのようにして形成された含水ゲルの網目構造中に凍結され、この網目を通して徐々に外部に放出される。この薬剤の放出力および放出速度はヒアロン酸やその塩類の濃度及びイオン化放射線の照射量(架橋密度)によって左右される。同一架橋密度においては、ヒアロン酸やその塩類の濃度が高いほど薬剤やタンパク分解酵素阻害剤の放出力が高く、一方ヒアロン酸やその塩類の濃度が同一の場合、架橋密度が高いほど、該薬剤の放出速度が小さい。したがって、該薬剤の効量の持続性はヒアロン酸やその塩類の濃度及びイオン化放射線の照射量によってコントロールすることができる。

本発明においては、前記含水ゲル中に含まれる薬剤として、腫瘍剤及びタンパク分解酵素阻害剤が用いられる。これらの薬剤としては、長時間

にわたって効果せず、かつ水溶性のものが好ましく、このようなものとしては、腫瘍剤では塩酸ピロカルピン、タンパク分解酵素阻害剤ではノシル阻チファモキスチが好適である。これらの薬剤はヒアロン酸やその塩類と親和性を有し、ヒアロン酸やその塩類を包括するポリビニルアルコール含水ゲルによって多量に捕獲され、本発明の効果により有効に発揮される。

本発明方法において、該含水ゲル中に前記薬剤を包含させるには、前記のようにして得た含水ゲルをそのまま、あるいはいったん部分的又は完全に乾燥した後該薬剤を含む水溶液に数時間ないし数十分間浸漬することによって行われる。この際、薬剤を迅速に捕獲せよとする場合、該含水ゲルを凍結乾燥し、前記薬剤を含む水溶液に浸漬するのが有利である。この薬剤を含む水溶液の濃度については特に制限はなく、凍結濃度以下、好ましくは0.05～5質量%の範囲で適宜選ばれる。

このようにして、ヒアロン酸やその塩類を包

括したポリビニルアルコール含水ゲルに薬剤又はタンパク分解酵素阻害剤を包含させて或る本発明の持続性活性体を効率よく製造することができる。

この持続性活性体の製造方法として、前記の本発明以外の方法、例えば、ヒアロン酸やその塩類を含むポリビニルアルコール水溶液にあらかじめ薬剤又はタンパク分解酵素阻害剤を加えておいて、イオン化放射線を照射することにより、該持続性活性体を製造する方法なども場合により用いることができるが、この方法は、使用する薬剤がイオン化放射線の照射によって、分解や分解を受けやすい場合には好ましくない。

このようにして得られた本発明の持続性活性体はポリビニルアルコールの含水ゲルに薬剤を包含させたものであるため、フィルム状、シート状、ブロック状、顆粒状、コンタクトレン状など任意の形状に成形することができる。

発明の効量

本発明の持続性活性体は、ヒアルロン酸やその塩類を包含したポリビニルアルコール含水ゲルに、糊劑又はタンパク分解酵素阻害剤を包含させたものであって、該ヒアルロン酸やその塩類の作用により、前記糊劑が多量に包含されるとともに、含水ゲルの三次元網目構造によって、該糊劑が徐々に外部に放出されるため、その効果が長時間にわたって持続する。又、この効果の持続性は、含水ゲル中に包含させるとヒアルロン酸やその塩類の量及び含水ゲルの網目密度によって容易にコントロールすることができ、本発明の持続性活性体は、このような優れた特徴を有することから、眼科領域や臨床医療分野において極めて有用である。

#### 実施例

次に実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によってなんら限定されるものではない。

なお、含水ゲル中へ包含された薬剤量は、薬剤水溶液中の薬剤量の減少量から求め、含水ゲルからの水中への薬剤放出量は、薬剤が放出された水

溶液中の薬剤量から求めた。また、水溶液中の薬剤量は紫外分光光度計を用いて測定した。

#### 歩合例

平均重合度約2000の完全ケン化ポリビニルアルコール(PVA)7重量%を含有する水溶液、及び該PVA7重量%と各濃度の分子量の120万のヒアルロン酸ナトリウム(HANA)とを含有する水溶液を調製したのち、各水溶液5mlをアンブレに入れ、やや減圧下に静置し、次いでこれにコバルト60γ線を種々の線量をもって照射し、含水ゲルを形成させた。

次に、アンブレからこの含水ゲルを取り出し、23℃の蒸留水中に浸して平衡させ、次式に従って平衡重量膨脹比を求めた。その結果を第1図にグラフで示す。

#### 平衡ゲルの重量

$$\text{平衡重量膨脹比} = \frac{\text{ゲル中の固体重量}}{\text{ゲル中の液体重量}}$$

第1図から分かるように、同一γ線照射量においては、ヒアルロン酸ナトリウムの濃度が高くなると、平衡重量膨脹比が大きくなり、一方、同一ヒアルロン酸ナトリウム濃度においては、γ線照射量が多くなると、すなわちゲルの網目密度が高くなると平衡重量膨脹比が小さくなる。

#### 実施例1

平均重合度約2000の完全ケン化PVA7重量%を含有する水溶液、及び該PVA7重量%と分子量の120万のヒアルロン酸ナトリウム1重量%とを含有する水溶液をそれぞれ調製した後、歩合例と同様にして、平衡重量膨脹比約30の含水ゲルを形成させた。

一方、糊劑の塩酸ピロカルピン、タンパク分解酵素阻害剤のメチル酸ナフタセリナート〔以下フアン(商品名)という〕、抗生物質のクロラムフェニコール及び抗ウイルス剤の5-ヨードデソキシウリジンそれぞれ500mg/g濃度で含

有する各水溶液を調製した。次に前記の各ゲル約0.7gを、前記各薬剤水溶液約1.4g中に、平衡状態に達するまで浸せしめて、該薬剤をゲル中に包含させ、持続性活性体を得、その中の薬剤濃度を求めた。その結果を第2図に示す。

第2図から分かるように、ヒアルロン酸ナトリウムを含まないPVAのみのゲルでは、ゲル中の薬剤濃度は、いずれの薬剤もゲル1g当たり400mgであった。一方、PVA7重量%とヒアルロン酸ナトリウム1重量%とを含むゲルはフアンと塩酸ピロカルピンを多く含む。フアンでは、5倍の1800mg/g、塩酸ピロカルピンでは約2倍の700mg/gであった。しかし、クロラムフェニコールと5-ヨードデソキシウリジンの濃度はPVAのみのゲルの場合とほとんど変わらず、これらの薬剤とヒアルロン酸ナトリウムの相互作用がほとんどないことが想定される。

#### 実施例2

平均重合度約2000の完全ケン化PVA7重



特開平3-215417(5)

量%、及び該PVA7重量%と分子量の120万のヒアルロン酸ナトリウム0.2重量%、0.5重量%、1.0重量%を含む水溶液をそれぞれ調製したのち、参考例と同様にして、平衡重断比約30の含水ゲルを形成させた。

次に、各ゲルの約0.7gを温度500m $\pm$ 2のフアン水浴液約1.4g中に、平衡状態にするまで浸せきして、フアンをゲル中に包含させ、各持続活性体を得た。

次に、このようにして得られたフアンを包含する各持続活性体を20gの水中に投入し、フアンの放出曲線を求めた。その結果を第3図にグラフで示す。第3図において、縦軸はゲル中に包含されたフアン量に対する水中に放出されたフアン量の割合を、横軸は経過時間を示す。

第3図から分かるように、PVAのみのゲルでは浸せき後極めて短時間で放出は平衡に達し、放出量は殆どない。一方、ヒアルロン酸ナトリウムを包含したPVAゲルでは、ゲル中に包含されたヒアルロン酸ナトリウムの量に相関して放出時

間がみられ、ヒアルロン酸ナトリウム1重量%含有ゲルでは600時間(25日)後でも、まだ放出量を示した。

実施例3

平均重合度約2000の完全ケン化PVA7重量%、及び該PVA7重量%と分子量の120万のヒアルロン酸ナトリウム0.5重量%とを含む水溶液をそれぞれ調製したのち、次頁に示すように7日の照射量を度えて、参考例と同様にして含水ゲルを形成させた。

次に、各ゲルの約0.7gを、温度500m $\pm$ 2のフアン水浴液約1.4g中に、平衡状態にするまで浸せきして、フアンをゲル中に包含させ、各持続活性体を得、これに包含されたフアン量を求めた。次に、このようにして得られたフアンを包含する各持続活性体を20gの水中に投入し、5日間経過後のフアンの放出量を求めた。これらの結果を表に示す。

			フアン放出量		B/A
			(mg/g $\pm$ 0.05)	(mg $\pm$ 0.05)	
PVAT	量	1-10	466.5	207.7	0.45
	量	1-74	617.0	266.5	0.43
	量	2-48	656.0	285.7	0.44
PVAT + HAR(0.5=12)	量	0-84	721.5	285.0	0.40
	量	1-10	776.5	246.1	0.44
	量	1-74	826.5	245.0	0.37
HAR(0.5=12)	量	0-40	1127.0	121.9	0.11
	量	0-60	1246.5	27.3	0.02

間から分かるようにヒアルロン酸ナトリウム0.5重量%を含有するゲルは、PVAのみのゲルに比べて同一照射量においてフアン包含量はるかに多く、かつフアン放出量も著しく少ない。また、ヒアルロン酸ナトリウム0.5重量%を含有するゲルは、7日の照射量の増加とともに、フアン包含量が増加し、かつフアン放出量が減少しており、その結果フアン包含量に対するフアン放出量の割合は、照射量が増加するに伴い急激に小さくなる。以上の結果から、ヒアルロン酸やその他の糖類を包含したポリビニルアルコール含水ゲルに、糖類類

又はタンパク分解酵素類を包含させた本発明の活性体は、該薬剤が徐々に放出され、長時間にわたって、その効果を持続し得ることが分かる。

4. 図面の簡単な説明

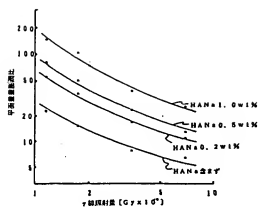
第1図は各濃度のヒアルロン酸ナトリウムを含むポリビニルアルコール含水ゲルにおける7日照射量と平衡重断比との関係の一例を示すグラフ、第2図はポリビニルアルコールのみの含水ゲル及びヒアルロン酸ナトリウムを含むポリビニルアルコール含水ゲルに包含された各種濃度の1例を示すグラフ、第3図は各濃度のヒアルロン酸ナトリウムを含むポリビニルアルコール含水ゲルにおける包含された薬剤の水中への放出割合と経過時間との関係の1例を示すグラフである。

特許出願人 工業技術院長 杉 雄 賢  
特許代理人 工業技術院機械高分子材料部

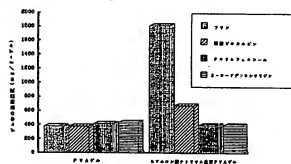
図 1



第1図



第2図



第3図

